

UNTERSUCHUNG ZUR WIRKUNG
VON SOMATOSTATIN AM PENTAGASTRIN-
STIMULIERTEN UNTEREN OESOPHAGUSSPHINCTER
UNTER DEM EINFLUSS VON GLUCAGON
UND THEOPHYLLIN

von
Hugo Thomas Mader
aus
Bad Reichenhall

1979

1979 # 192

Aus der Medizinischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. L. Demling

**UNTERSUCHUNG ZUR WIRKUNG
VON SOMATOSTATIN AM PENTAGASTRIN-
STIMULIERTEN UNTEREN OESOPHAGUSSPHINCTER
UNTER DEM EINFLUSS VON GLUCAGON
UND THEOPHYLLIN**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich - Alexander - Universität
Erlangen - Nürnberg

vorgelegt
von
Hugo Thomas Mader
aus
Bad Reichenhall

GEDRUCKT MIT ERLAUBNIS DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT ERLANGEN-NÜRNBERG



DEKAN : Prof. Dr. W. Kersten
REFERENT : Priv.-Doz. Dr. W. Rösch
KORREFERENT : Prof. Dr. L. Demling
TAG DER MÜNDLICHEN
PRÜFUNG : 31. Mai 1979

MEINEN LIEBEN ELTERN

IN DANKBARKEIT

GEWIDMET



Digitized by the Internet Archive
in 2026

	<u>Seite</u>
1. EINLEITUNG	3
2. METHODIK	7
2.1 Probanden	7
2.2 Manometrieverfahren und Versuchsanordnung	7
2.3 Untersuchungsablauf	10
2.3.1 Somatostatin und Glucagon	10
2.3.2 Somatostatin und Theophyllin	11
2.4 Auswertung	12
3. ERGEBNISSE	14
3.1 Untersuchungen mit Glucagon	14
3.2 Untersuchungen mit Theophyllin	17
4. DISKUSSION	20
5. ZUSAMMENFASSUNG	27
6. ANHANG	28
6.1 Tabellen	28
6.2 Literaturverzeichnis	29

1. EINLEITUNG

Als unterer Oesophagussphincter (UOS) wird in der Gastroenterologie die im Bereich des oesophago-gastralen Übergangs manometrisch nachweisbare Zone erhöhten intraluminalen Drucks bezeichnet. Der untere Oesophagussphincter ist funktionell als digestiver Sphincter definiert. Aus gastroenterologischer Sicht versteht man unter einem digestiven Sphincter ein System, das zwei funktionell verschiedene Räume ventilartig voneinander trennt. Die funktionelle Bedeutung der Hochdruckzone muß im Zusammenwirken mit der Peristaltik des tubulären Oesophagus gesehen werden. Sie besteht darin, beim Schlucken einen gerichteten Transport zu gewährleisten und in der übrigen Zeit einen Reflux von Mageninhalt in die Speiseröhre zu verhindern (47).

Das morphologische Substrat des unteren Oesophagussphincters könnten verdickte Muskelbündel sein, die ein quergestelltes Scherengitter bilden und als verstärkter Teil der Ringmuskulatur des tubulären Oesophagus aufzufassen sind (34).

Die glatten Muskelfasern des Sphincterbereiches besitzen eine spezifische Sensitivität gegenüber gastrointestinale Hormone. Sie werden auch durch zahlreiche Pharmaka beeinflusst und unterliegen neurogener Stimulation (41).

Bis jetzt besteht noch keine Klarheit über die neuralen und hormonellen Kontrollmechanismen des UOS, an dem offensichtlich mehrere Kontrollsysteme gleichzeitig angreifen (38). Die neurale Regulation erfolgt über alpha- und beta-adrenerge, wie auch cholinerge Rezeptoren. Die Sphincterrelaxation wird durch non-adrenerge hemmende Nerven vermittelt (Lit. in 14).

Für die gastrointestinalen Hormone Secretin, Glucagon und Cholecystokin-Pancreozymin stehen zum Nachweis einer eventuellen physiologischen Bedeutung für die Tonusregulation im unteren Oesophagussphincter noch umfangreiche Untersuchungen aus. Lediglich für Gastrin liegen ausreichende Befunde vor, um eine physiologische Wirkung zu diskutieren. Danach scheint dem Gastrin nicht die zentrale Rolle in der physiologischen Regulation des Sphincterdrucks zuzukommen, wie anfänglich vermutet wurde (47).

Das zyklische Tetradeka-peptid Somatostatin ist ein Hypothalamushormon, das die Freisetzung von Wachstumshormon (STH) hemmt und deshalb im englischen Schrifttum auch als "growth hormone release-inhibitory hormone" bezeichnet wird (5, 8). Kürzlich wurde Somatostatin auch beim Menschen in einzelnen Zellen des endokrinen Pankreas (den D-Zellen) sowie in anderen Geweben des Gastrointestinaltraktes gefunden (15, 36). Die lineare, reduzierte Form des Somatostatins ist biologisch wirksam (5).

An extrahypophysären Wirkungen zeigt Somatostatin eine Inhibierung der Insulinfreisetzung (1), eine Hemmung der Saft- und Enzymsekretion des Pankreas (13), eine Verminderung der pentagastrin-induzierten Magensäuresekretion (4) und eine Verminderung der Pepsinsekretion (39). Weiterhin werden unter Somatostatin-Infusion die Sekretion von Glucagon gehemmt und die basalen Glucagonplasmaspiegel gesenkt (2, 5, 33). Die Freisetzung von Gastrin wird durch Somatostatin unterdrückt und die basalen Gastrinplasmaspiegel werden gesenkt (5, 6, 39).

Am UOS hat Somatostatin keinen Einfluß auf den Ruhetonus (22, 42). Über die Beeinflußbarkeit der durch exogene Gastrinzufuhr induzierten Druckerhöhung am UOS liegen widersprüchliche Angaben vor. Während die einen Autoren keinen Einfluß des Somatostatins auf den Effekt exogen zugeführten Gastrins feststellen konnten (22), zeigten andere, daß der Druck des UOS bei maximaler Pentagastrinstimulation (0,6 µg/kg KG) unter gleichzeitiger Gabe von Somatostatin (250 µg/h als Infusion) statistisch signifikant höher liegt als bei alleiniger Gabe der maximalen Pentagastrindosis (42).

Am UOS könnte Somatostatin durch Senkung endogener Glucagonplasmaspiegel, durch Inhibierung gastrin-sensitiver kontraktionshemmender Rezeptoren oder durch Abnahme der cAMP-Aktivität in der glatten Sphinctermuskulatur wirken. Somatostatin könnte den Druck des unteren Oesophagus-sphincters auch durch Erhöhung des intragastralen pH oder über parakrine Mechanismen beeinflussen (42).

Die Untersuchungen wurden durchgeführt, um die Wirkung von Somatostatin auf den pentagastrin-stimulierten UOS unter gleichzeitiger Glucagon- bzw. Theophyllinbeeinflussung zu ermitteln. Weiterhin wurde versucht Hinweise darüber zu erhalten, ob Glucagon und cAMP in den Wirkungsmechanismus des Somatostatins am UOS eingeschalten sind.

2. METHODIK

2.1 Probanden

Die Untersuchungen wurden an männlichen Probanden nach einer Nüchternperiode von mindestens zwölf Stunden vorgenommen. Somatostatin wurde zusammen mit Glucagon an sechs Probanden im Alter von 17 bis 66 Jahren (mittleres Alter: 40) und einem Durchschnittsgewicht von 75 kg untersucht. Die Untersuchungen von Somatostatin zusammen mit Theophyllin erfolgten an sechs Probanden im Alter von 30 bis 49 Jahren (mittleres Alter: 38) und einem Durchschnittsgewicht von 65,5 kg. Bei den Probanden bestanden klinisch keine Hinweise auf eine Erkrankung des oberen Verdauungstraktes, insbesondere gab es keine Anzeichen für eine Funktionsstörung des UOS. Jeder Proband hatte nach Unterrichtung sein Einverständnis für die Teilnahme an der Untersuchung gegeben.

2.2 Manometrieverfahren und Versuchsanordnung

Der Druck im UOS wurde mit dem von Waldeck angegebenen Durchzugsverfahren bestimmt (46). Hierzu wurde eine wassergefüllte Polyäthylensonde (innerer Durchmesser 3,1 mm, äußerer Durchmesser 4,0 mm) mit einem verschlossenen distalen Ende verwendet.

Etwa zehn Zentimeter proximal des verschlossenen Endes befanden sich auf gleicher Höhe vier seitliche Öffnungen von je 1 mm Durchmesser. Das freie Sondenende war über ein T-Rohr mit einem Statham Druckwandler (Modell P 23 Db, Statham Instruments, Inc., Calif., USA) und mit einer Infusionspumpe (Unita I, Braun Melsungen, BRD) verbunden. Das Meßsystem wurde kontinuierlich mit 5 ml destilliertem Wasser pro Minute perfundiert. Über ein Elektromanometer (Hellige, BRD) war das Statham-Element an ein Registriergerät (Multiscriptor 9400 THS/T, Hellige, BRD) angeschlossen (Abb. 1).

Die Meßsonde wurde dem auf dem Rücken liegenden Probanden peroral bis in den Magen eingeführt. Bei endexpiratorischem Atemstillstand des Probanden wurde die Sonde mit konstanter Geschwindigkeit von 5 mm/s unter Verwendung eines Elektromotors aus dem Magenfundus in den Körper des Oesophagus zurückgezogen. Der dabei vom Statham-Element in der Sphinkterzone kontinuierlich gemessene Druck wurde vom Registriergerät bei einer Papiervorschubgeschwindigkeit von 2,5 mm/s als Druckprofil aufgezeichnet. Anschließend wurde die Sonde für weitere Messungen wieder in den Magen zurückgeschoben.

Der Sphincterdruck wurde in mmHg gemessen. Als Druck des unteren Oesophagussphincters (UOSD) wird die Differenz zwischen dem Maximaldruck des registrierten Druckprofils und dem Magenfundusdruck bezeichnet. Diese Druckwerte wurden zur statistischen Auswertung herangezogen.

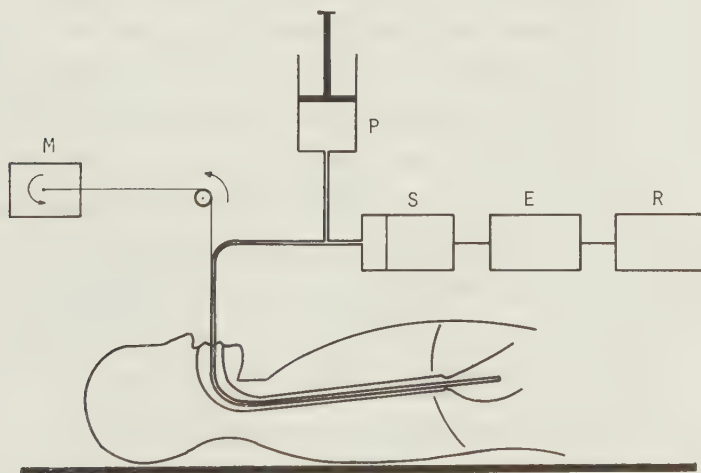


Abb. 1: Halbschematische Darstellung des Versuchsaufbaus nach Waldeck (46).

M = Elektromotor, P = Infusionspumpe, S = Statham-Element, E = Elektromanometer, R = Registriergerät

2.3 Untersuchungsablauf

2.3.1 Somatostatin und Glucagon

Die Untersuchungen fanden für jeden Probanden an zwei Tagen statt.

Am ersten Tag wurde der Ruhedruck des UOS über 30 Minuten in Intervallen von 5 min bestimmt. Dann wurden als Kontrollversuch 0,5 mg/h Glucagon (Glucagon als Hydrochlorid, Eli Lilly GmbH, Gießen, BRD) intravenös für die weitere Versuchsdauer verabreicht. Dabei wurde der Sphincterdruck zunächst in Abständen von 5 min über 30 Minuten gemessen. Anschließend wurde der untere Oesophagussphincter durch einen intravenösen Pentagastrinbolus (Gastrodiagnost, Merck, Darmstadt, BRD) von 0,6 µg/kg Körpergewicht stimuliert und über 10 Minuten in Minutenabständen der Druck des UOS gemessen.

Am zweiten Tag wurden nach Bestimmung des Ruhedrucks neben Glucagon (0,5 mg/h) gleichzeitig 250 µg/h Somatostatin (oxidierte, lineare Form, "Serono", Freiburg, BRD) über einen Perfusor (Braun, Melsungen, BRD) für die Dauer der weiteren Untersuchung intravenös infundiert. Hierbei wurde der Sphincterdruck wieder über 30 Minuten in 5-Minuten-Abständen bestimmt. Nach Stimulation des UOS mit einem Pentagastrinbolus i.v. (0,6 µg/kg KG) wurde 10 Minuten lang in Minutenabständen weitergemessen.

2.3.2 Somatostatin und Theophyllin

Zunächst wurde der Sphincterruhedruck über eine Zeitspanne von 30 Minuten in Intervallen von 5 min ermittelt. Anschließend wurden im Kontrollversuch 720 mg/h Theophyllin (Theophyllin-Äthylen-diamin, Droben-Arzneimittel Erich Heinze, Berlin, BRD) intravenös über die weitere Untersuchungsdauer gegeben und der Druck im UOS zunächst alle 5 min über 30 Minuten gemessen. Die Stimulation des unteren Oesophagussphincters wurde mit 0,6 µg/kg KG Pentagastrin i.v. im Bolus vorgenommen. Dabei wurde der Sphincterdruck in Minutenabständen über 10 Minuten bestimmt.

Zur Ermittlung der Somatostatinwirkung am UOS unter Theophyllinbeeinflussung wurden am zweiten Versuchstag nach Messung des Sphincterruhedrucks gleichzeitig Somatostatin (250 µg/h) und Theophyllin (720 mg/h) für die Dauer der weiteren Untersuchung intravenös infundiert. Der Druck des UOS wurde dabei in 5-Minuten-Abständen über 30 Minuten ermittelt. Zur Stimulation des Sphincters wurden wieder 0,6 µg/kg KG Pentagastrin im Bolus i.v. verabreicht und die Druckwerte über 10 Minuten in Minutenabständen gemessen.

2.4 Auswertung

In der *Versuchsreihe mit Glucagon* wurden die basalen Druckwerte des unteren Oesophagussphincters für die beiden Untersuchungstage mit dem Bartlett-Test (zweifache Varianzanalyse ohne Wechselwirkung) und mit dem Tukey-Test verglichen.

Die Auswertung der basalen Sphincterdrucke des ersten Tages gegenüber den im Kontrollversuch (alleinige Infusion von Glucagon) erhaltenen Druckwerten wurde mit dem Friedman-Test und dem Bartlett-Test durchgeführt.

Die Basalwerte des zweiten Versuchstages wurden gegen die Werte unter gleichzeitiger Somatostatin- und Glucagon-Infusion mit dem Bartlett-Test verglichen.

Zur Analyse der im Kontrollversuch bestimmten Druckwerte gegenüber den am zweiten Untersuchungstag unter zusätzlicher Somatostatin-Infusion ermittelten Werten wurde der Friedman-Test verwendet.

Die an beiden Versuchstagen in der fünften und siebten Minute nach Pentagastringabe gemessenen Druckwerte wurden mit dem Wilcoxon-Test für paarige Stichproben verglichen. Die Auswertung der zu den anderen Zeiten unter Pentagastimulation erhaltenen Druckwerte wurde mit dem t-Test für Paardifferenzen vorgenommen.

In der Untersuchungsreihe mit Theophyllin erfolgte mit dem Friedman-Test der Vergleich der Basaldrucke des UOS für die beiden Versuchstage.

Mit dem Friedman-Test wurden auch die Basalwerte des ersten Versuchstages gegenüber den Druckwerten des Kontrollversuchs (alleinige Theophyllin-Infusion) ausgewertet, sowie die Basaldrucke des zweiten Untersuchungstages mit den unter gemeinsamer Somatostatin- und Theophyllin-Infusion gemessenen Druckwerten verglichen.

Die Auswertung der Sphincterdrucke des Kontrollversuchs gegen die unter gleichzeitiger Somatostatin- und Theophyllin-Infusion ermittelten Druckwerte wurde mit dem Friedman-Test durchgeführt.

Die unter Pentagastrinstimulation des UOS an beiden Versuchstagen in der ersten bis fünften Minute gemessenen Druckwerte wurden mit dem t-Test für Paardifferenzen verglichen. Die Analyse der Sphincterdrucke in der sechsten bis zehnten Minute nach Gabe des Pentagastrinbolus erfolgte mit dem Wilcoxon-Test für paarige Stichproben (43).

3. ERGEBNISSE

3.1 Untersuchungen mit Glucagon

Die basalen Druckwerte des unteren Oesophagussphincters zeigten mit $11,7 \pm 1,7$ mmHg am ersten Untersuchungstag und $10,7 \pm 2,3$ mmHg am zweiten Tag keine signifikanten Unterschiede (Abb. 2).

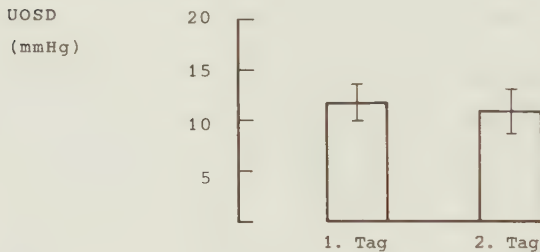


Abb. 2: Vergleich der basalen Druckwerte $\bar{x} \pm s$ des UOS am ersten und zweiten Versuchstag der Glucagon-Untersuchungsreihe

Im Kontrollversuch beeinflusste die intravenöse Infusion von Glucagon (0,5 mg/h) nicht den basalen Sphincterdruck (Abb. 3).

Die gleichzeitige Infusion von Somatostatin (250 µg/h) und Glucagon (0,5 mg/h) führte zu keiner signifikanten Änderung des Ruhedrucks des UOS (Abb. 3) und auch zu keinen signifikanten Druckunterschieden gegenüber dem Kontrollversuch (Abb. 3).

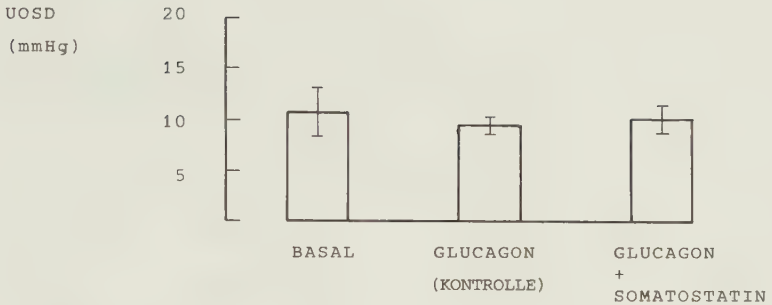


Abb. 3: Gegenüberstellung der mittleren Drucke des UOS unter Basalbedingungen, während alleiniger Glucagon-Infusion sowie unter gleichzeitiger Somatostatin- und Glucagon-Infusion

Nach Pentagastrinstimulation (0,6 µg/kg, i.v.) stieg der Druck des unteren Oesophagussphincters während gemeinsamer Somatostatin- (250 µg/h) und Glucagon- (0,5 mg/h) Infusion innerhalb einer Minute um 394,8 % von 9,7 mmHg auf 48,0 mmHg. Während der Kontrolluntersuchung stieg der Sphincterdruck nach Gabe des Pentagastrinbolus um 194,1 % von 10,3 mmHg auf 30,3 mmHg. Damit war der Druck des UOS während Somatostatin-Infusion und gleichzeitiger Glucagongabe in der ersten Minute nach Pentagastrinstimulation signifikant ($p < 0,01$) größer als der Druck in der Kontrolluntersuchung. Ein signifikant größerer Sphincterdruck wurde auch in der zweiten, dritten ($p < 0,01$) und vierten Minute ($0,05 > p > 0,01$) gemessen (Abb. 4, Tabelle 1).

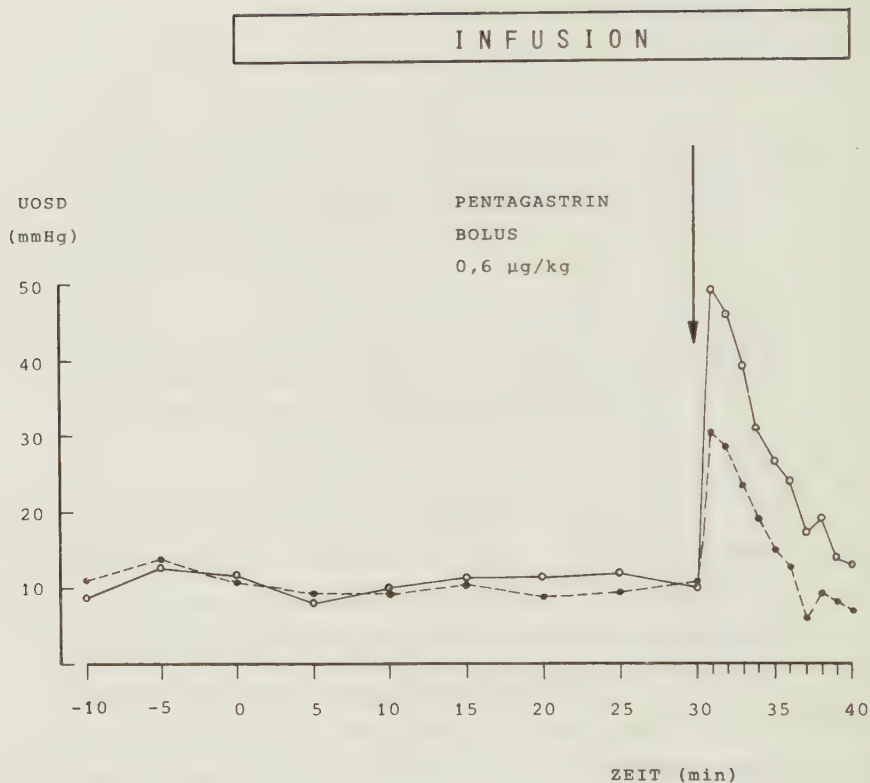


Abb. 4: Druck des unteren Oesophagussphincters (UOSD) unter Basalbedingungen und Pentagastrinstimulation während Infusion von Somatostatin und Glucagon ○ — ○ — ○ sowie Infusion von Glucagon alleine ● — ● — ●

3.2 Untersuchungen mit Theophyllin

Die Basaldrucke des unteren Oesophagussphincters zeigten an den beiden Versuchstagen der Theophyllin-Untersuchungsreihe mit $14,3 \pm 4,5$ mmHg am ersten Tag und $10,5 \pm 2,9$ mmHg am zweiten Tag keine signifikanten Unterschiede (Abb. 5).

UOSD
(mmHg)

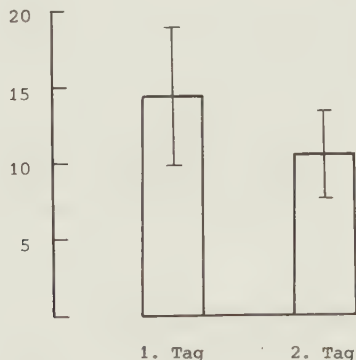


Abb. 5: Vergleich der basalen Druckwerte $\bar{x} \pm s$ des UOS am ersten und zweiten Versuchstag der Theophyllin-Untersuchungsreihe

Die Infusion von Theophyllin (720 mg/h) führte im Kontrollversuch zu keiner signifikanten Änderung der basalen Sphinkterdrucke (Abb. 6).

Die gleichzeitige Infusion von Somatostatin (250 µg/h) und Theophyllin (720 mg/h) veränderte die basalen Drucke des unteren Oesophagussphincters nicht signifikant (Abb. 6).

Die Sphinkterdrucke im Kontrollversuch unterschieden sich nicht signifikant von den unter gemeinsamer Somatostatin- und Theophyllin-Infusion gemessenen Druckwerten (Abb. 6).

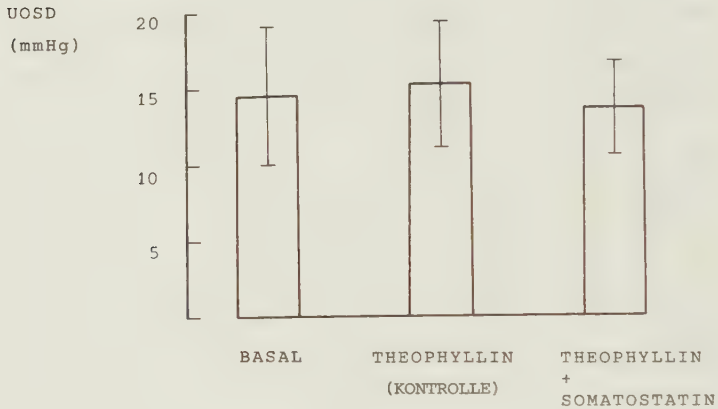


Abb. 6: Gegenüberstellung der mittleren Drucke des unteren Oesophagussphinkters unter Basalbedingungen, während alleiniger Theophyllin-Infusion, sowie unter gleichzeitiger Somatostatin- und Theophyllin-Infusion

Die Stimulation des UOS mit einem intravenösen Pentagastrinbolus ($0,6 \mu\text{g/kg}$) bewirkte während gemeinsamer Somatostatin- ($250 \mu\text{g/h}$) und Theophyllin- (720 mg/h) Infusion einen Anstieg des Sphinkterdrucks um $304,9 \%$ von $16,3 \text{ mmHg}$ auf $66,0 \text{ mmHg}$. In der Kontrolluntersuchung stieg der Sphinkterdruck nach Pentagastrinstimulation um $162,0 \%$ von $18,7 \text{ mmHg}$ auf $49,0 \text{ mmHg}$.

Somit war der Druck des unteren Oesophagussphincters in der ersten Minute nach Stimulation mit Pentagastrin während gleichzeitiger Somatostatin- und Theophyllin-Infusion signifikant ($0,05 > p > 0,01$) größer als der Sphincterdruck in der Kontrolluntersuchung. Auch in der zweiten und dritten Minute wurde ein signifikant ($0,05 > p > 0,01$) größerer Druck des UOS gegenüber der Kontrolluntersuchung gemessen (Abb. 7, Tabelle 2).

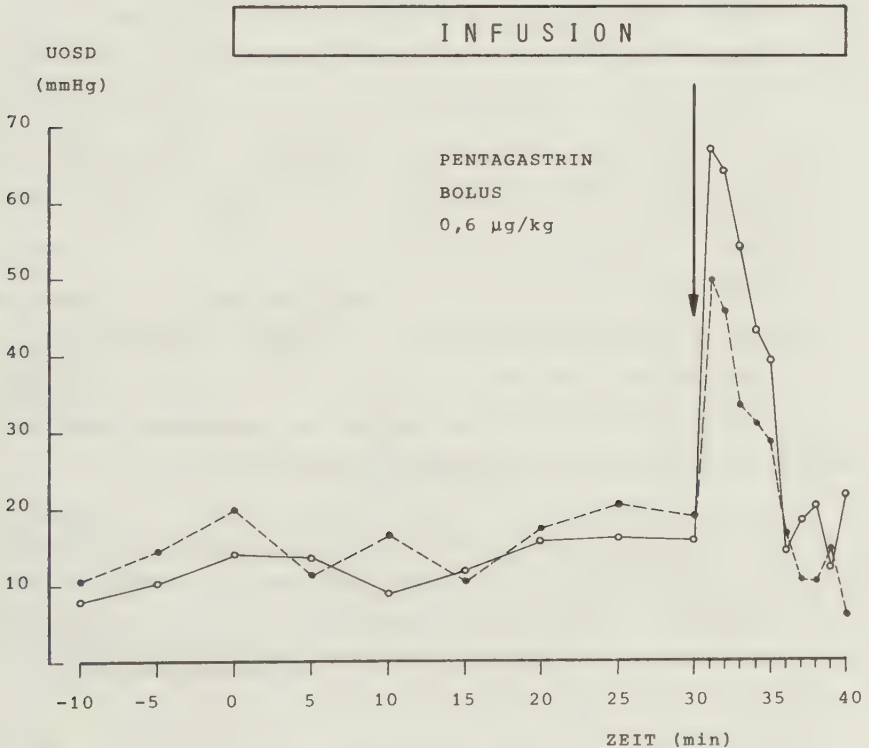


Abb. 7: Druck des unteren Oesophagussphincters (UOSD) unter Basalbedingungen und Pentagastrinstimulation während Infusion von Somatostatin und Theophyllin sowie Infusion von Theophyllin alleine

4. DISKUSSION

Glucagon relaxiert die glatte Muskulatur von Magen, Darm und Gallenblase (3, 29, 44). Am UOS hemmt exogen zugeführtes Glucagon signifikant den Ruhedruck und den durch Pentagastrin-stimulation bedingten Druckanstieg. Kinetische Analysen zeigten, daß die Hemmung durch Glucagon mit einer Änderung der Affinität und der Wirksamkeit von Pentagastrin am UOS einhergeht (25). Somatostatin erniedrigt die zirkulierenden basalen Glucagon-spiegel, indem es die Glucagonfreisetzung vermindert. Es hat den Anschein, als ob Somatostatin die Hemmung der Glucagonsekretion über eine direkte Wirkung auf die A-Zellen des Pankreas erreicht (6, 33).

Der Druckanstieg des unteren Oesophagussphincters auf Pentagastrinstimulation ist während einer Infusion von Somatostatin höher als in einem Kontrollversuch ohne Somatostatin-Infusion. Diese Wirkung des Somatostatins am UOS könnte über eine Erniedrigung des Glucagonplasmaspiegels zustandekommen (42).

Somatostatin zeigt keinen Effekt auf den Sphincterruhetonus (22, 42). Die basalen endogenen Glucagonspiegel werden durch Somatostatin zwar gesenkt, doch hat endogen freigesetztes Glucagon zumindest auf den Ruhedruck des UOS keinen Einfluß (25).

Die Wirkung endogenen Glucagons auf den stimulierten Oesophagussphincter wurde bisher noch nicht untersucht. Deshalb kann noch nicht entschieden werden, ob die Somatostatinwirkung am Penta-gastrin-stimulierten UOS über eine Beeinflussung endogener Glucagonspiegel durch Somatostatin erklärt werden kann.

Da die für die Glucagoneffekte am unteren Oesophagussphincter benötigten Dosen relativ hoch sind, ist eine physiologische Wirkung von Glucagon am UOS nicht wahrscheinlich (27). Somatostatin scheint nicht über eine Veränderung physiologischer Glucagonplasma Spiegel auf den UOS zu wirken.

Es ist bislang nicht bekannt, ob Somatostatin, das die Glucagonfreisetzung hemmt, durch exogene Glucagonzufuhr erhaltene Glucagonplasma Spiegel erniedrigt. Sollte Somatostatin aber über eine Senkung der Glucagonspiegel den UOS beeinflussen, so müßte die unter Somatostatininfusion beobachtete Steigerung des Druckanstiegs auf Penta-gastrinstimulation während der Applikation pharmakologischer Glucagondosen ausbleiben oder wenigstens abgeschwächt sein. Da Somatostatin auch während gleichzeitiger Glucagongabe den Penta-gastrin-stimulierten UOS erhöht, scheint es nicht über die Erniedrigung von Glucagonplasma Spiegeln den Druck des UOS zu steigern. Eine abschließende Beurteilung dieser Frage ist jedoch gegenwärtig noch nicht möglich.

Obwohl in letzter Zeit die zentrale Stellung des Gastrins in der Kontrolle des unteren Oesophagussphincterdrucks stark in Frage gestellt wurde (19, 21, 32, 48), scheint Gastrin doch neben einer Reihe anderer hormonaler und neuraler Mechanismen an der Regulation des normalen Sphincters beteiligt zu sein (38).

Somatostatin, das die basalen Gastrinspiegel signifikant senkt (22), beeinflußt den Sphincterruhedruck nicht (22, 42). Einerseits hat Somatostatin eine drucksteigernde Wirkung auf den Pentagastrin-stimulierten Druck des UOS (42), andererseits hemmt es an der Parietalzelle die durch Pentagastrin gesteigerte Magensäuresekretion (6). Möglicherweise wirkt Somatostatin auf den unteren Oesophagussphincter über die Beeinflussung von Gastrin bzw. von Rezeptoren, die auf Gastrin ansprechen. Quantitative immunohistochemische Untersuchungen ergaben einen erhöhten Gastringewebsgehalt unter Somatostatinbehandlung. Somatostatin wirkt direkt auf die G-Zellen, und zwar im Sinne einer Unterdrückung der Gastrinfreisetzung und nicht durch die Beeinflussung der Synthese (37). Der Verlauf der Dosis-Wirkungskurve des Pentagastrins auf den Druck des Oesophagussphincters läßt die Existenz hemmender Rezeptoren für Gastrin am UOS möglich erscheinen. Diese Rezeptoren hätten eine niedrige Affinität für Gastrin, so daß sie bei niedrigen Gastrindosen nicht aktiviert werden und erst bei höheren Dosen zunehmend den Gastrineffekt vermindern (12). Entsprechend den H_2 -Rezeptorantagonisten (12) könnte Somatostatin auf diese hemmenden Rezeptoren wirken und dadurch den Pentagastrin-stimulierten Sphincterdruck verstärken (42).

Die Hemmung des Ruhedruckes und des Pentagastrin-stimulierten Druckes, des UOS durch Glucagon geht mit einer Änderung der Affinität und der Wirksamkeit von Pentagastrin einher (25). Der Angriffspunkt des Glucagons ist unbekannt, er könnte aber dem Wirkungsort des Gastrins am neuralen Ganglion benachbart sein (25). Pentagastrin scheint wie Gastrin (25) über die Freisetzung von Acetylcholin von Nervenendigungen zu wirken (31). So könnten Pentagastrin und Glucagon, ähnlich wie Gastrin und Sekretin (30) auf eng verwandte Rezeptoren an postganglionären cholinergen Nerven wirken und ihre Effekte über die Freisetzung von Acetylcholin vermitteln.

Nach Beobachtungen an isolierten Muskelstreifen könnte Glucagon einen direkten Angriffspunkt besitzen (26). Grossman postulierte für jeden Rezeptor von Verdauungshormonen zwei Wirkungsstellen: die eine mit Affinität für gastrinähnliche Peptide, die andere mit Affinität für sekretinähnliche Peptide (20). Nach dieser Vorstellung könnte das zur Sekretinfamilie gehörende Glucagon an der einen Wirkstelle angreifen und die Affinität und Wirksamkeit des Gastrins für dessen Wirkstelle hemmen, während Somatostatin, wie oben angegeben, auf die Pentagastrin-hemmenden Rezeptoren wirkt. Die Verstärkung des Pentagastrin-effektes am UOS durch Somatostatin auch während Glucagon-Infusion wäre dann als Nettoeffekt dieser Wirkungen zu interpretieren.

Zyklisches Adenosinmonophosphat (cAMP) vermittelt die Wirkungen zahlreicher Hormone (45). Obwohl direkte Bestimmungen des cAMP

in der Sphinctermuskulatur noch nicht vorgenommen wurden (41), sprechen Untersuchungen dafür, daß die Drucksenkung im UOS durch Prostaglandin E_1 , Theophyllin und Dibutyryl-cAMP über einen Anstieg der cAMP-Konzentration bewirkt wird (18). Vom cAMP wurde gezeigt, daß es den Tonus und die Kontraktilität glattmuskulärer Organe reduziert (40). Bei in-vitro-Versuchen mit inkubierten Rattenhypophysen hemmte Somatostatin innerhalb von zwei Minuten die cAMP-Aktivität um 50 % (7). Da Somatostatin die Sekretion von STH aus der Hypophyse auch bei Stimulation der STH-Freisetzung durch cAMP hemmt, muß der Angriffspunkt des Somatostatins am cAMP-System oder distal davon liegen (5). Somatostatin könnte den Pentagastrin-stimulierten Druck des UOS verstärken, indem es den cAMP-Gehalt in der glatten Muskulatur des Sphincters erniedrigt (42). Um diese Annahme zu überprüfen, wurde Theophyllin verabreicht, das durch Blockade der Phosphodiesterase den Abbau von cAMP hemmt und dadurch den intrazellulären cAMP-Gehalt in vielen Geweben steigert (40). Im Tierversuch am Opossum verstärkt Theophyllin die relaxierende Wirkung von Prostaglandin E_1 , das über Stimulation der Adenylcyclase die cAMP-Konzentration erhöht (18). Da Theophyllin keinen Einfluß auf die Verstärkung des Pentagastrin-Effektes am unteren Oesophagussphincter durch Somatostatin hat, scheint Somatostatin den Pentagastrin-stimulierten UOSD nicht über eine Abnahme des cAMP-Gehalts der Sphinctermuskulatur zu beeinflussen.

Alkaliinstillation ins Antrum erhöht den Druck des unteren Oesophagus sphincters, während die Hydrogenionenaktivität sinkt (10). Der Tonusanstieg des UOS nach Alkalinisierung im Magen wurde durch eine Freisetzung endogenen Gastrins gedeutet (10, 11). Neuere Untersuchungen konnten jedoch nach Alkalinisierung des Magens keine signifikante Änderung der Gastrinspiegel im Serum zeigen (23). Dagegen besteht bei Alkalinisierung oder Ansäuerung des Magens eine enge Beziehung zwischen den Änderungen des Sphincterdrucks und den Änderungen des intragastralen pH-Werts (23). Somatostatin hemmt die Magensäuresekretion indirekt über eine Senkung des Blutgastrinspiegels wahrscheinlich durch Inhibierung der Gastrinfreisetzung (6, 39). Außerdem hemmt es direkt die Gastrin-stimulierte Säuresekretion (4, 17), und zwar in nicht kompetitiver Weise (24). Somatostatin könnte seinen tonussteigernden Effekt am unteren Oesophagus sphincter über eine Beeinflussung des intragastralen pH vermitteln. Zur Erklärung der pH-abhängigen Änderungen des Sphincterdrucks sind weitere Untersuchungen erforderlich.

Somatostatin bzw. eine mit Somatostatin gleichartige Immunoreaktivität wurde außerhalb des zentralen Nervensystems noch im endokrinen Pankreas, im Magen und im oberen Verdauungstrakt gefunden (15, 36). Dabei stellte sich heraus, daß im Pankreas die endokrinen Zellen in den Langerhansschen Inseln nicht willkürlich angeordnet sind.

Die Glucagon-bildenden A-Zellen und die Somatostatin-produzierenden D-Zellen kommen vergesellschaftet meist in den peripheren Inselteilen vor, wo sie sich zusammen an Kapillarwände gruppieren (35). Somatostatin, das die Glucagonfreisetzung aus dem Pankreas vermindert (33), könnte als lokaler Inhibitor auf die benachbarten A-Zellen einwirken (35), entsprechend der von Feyrter aufgestellten These der "Parakrinie" (16). Die gefundenen Zellkorrelationen, d.h. in Arealen mit reichlich A-Zellen finden sich stets auch reichlich D-Zellen, würden diese postulierte Hemmfunktion der D-Zellen auf die A-Zellsekretion unterstützen (35).

Nachdem in den distalen drei Zentimetern des Oesophagus elektronenmikroskopisch neben einer Reihe anderer endokriner Zellen auch D-Zellen differenziert wurden (28), könnte im Bereich des unteren Oesophagussphincters eine lokale Beeinflussung der glatten Sphinctermuskulatur durch Somatostatin erfolgen. Für einen solchen Wirkungsmechanismus spricht die sehr kurze biologische Halbwertszeit des Somatostatins im Plasma von nur etwa vier Minuten (9).

5. ZUSAMMENFASSUNG

Bei zwölf gesunden Probanden wurde mit dem Durchzugsverfahren nach Waldeck der Effekt intravenös infundierten Somatostatins (250 $\mu\text{g/h}$) auf den Druck des unteren Oesophagussphincters untersucht. Somatostatin führte während der gleichzeitigen Infusion von 0,5 mg/h Glucagon nach Pentagastrinstimulation (0,6 $\mu\text{g/kg KG}$) des UOS zu einem signifikant höheren Sphincterdruck verglichen mit der Kontrolluntersuchung. Während der gemeinsamen Infusion von Somatostatin und 720 mg/h Theophyllin war der Druck des UOS nach Gabe von 0,6 $\mu\text{g/kg KG}$ Pentagastrin gegenüber der Kontrolluntersuchung statistisch signifikant höher.

Somatostatin scheint den Druck des UOS nach Pentagastrinstimulation nicht über eine Erniedrigung des Glucagonplasmaspiegels zu erhöhen. Auch scheint eine Abnahme der cAMP-Aktivität in der glatten Sphinctermuskulatur durch Somatostatin nicht den beobachteten Druckanstieg zu erklären.

6. ANHANG

6.1 Tabellen

Tab. 1: Mittlere Druckwerte $\bar{x} \pm s$ des Pentagastrin-stimulierten UOS während Somatostatin- und Glucagon-Infusion und während alleiniger Glucagoninfusion.

Zeit (min)	Druck des UOS nach Pentagastrinstimulation in mmHg		statistische Signifikanz p
	Somatostatin + Glucagon	Glucagon	
0	9,7 $\pm$ 2,9	10,3 $\pm$ 1,5	
1	48,0 $\pm$ 7,0	30,3 $\pm$ 8,5	<0,01
2	44,3 $\pm$ 11,5	28,3 $\pm$ 14,1	<0,01
3	38,3 $\pm$ 13,1	23,3 $\pm$ 10,5	<0,01
4	30,7 $\pm$ 9,1	18,7 $\pm$ 7,8	0,05 > p > 0,01
5	26,0 $\pm$ 10,5	14,7 $\pm$ 1,6	

Tab. 2: Mittlere Druckwerte $\bar{x} \pm s$ des Pentagastrin-stimulierten UOS während Somatostatin- und Theophyllin-Infusion und während alleiniger Theophyllininfusion.

Zeit (min)	Druck des UOS nach Pentagastrinstimulation in mmHg		statistische Signifikanz p
	Somatostatin + Theophyllin	Theophyllin	
0	16,3 $\pm$ 11,1	18,7 $\pm$ 7,6	
1	66,0 $\pm$ 23,7	49,0 $\pm$ 22,3	0,05 > p > 0,01
2	63,3 $\pm$ 25,5	45,0 $\pm$ 21,5	0,05 > p > 0,01
3	55,3 $\pm$ 26,2	33,0 $\pm$ 19,9	0,05 > p > 0,01
4	42,7 $\pm$ 31,6	30,7 $\pm$ 18,3	
5	38,7 $\pm$ 32,2	28,0 $\pm$ 16,9	

6.2 Literaturverzeichnis

1. Alberti, K.G.M.M., N.J. Christensen, S.E. Christensen, A.P. Hansen, J. Iversen, K. Lundbaeck, K. Seyer-Hansen, H. Ørskov: Inhibition of insulin secretion by somatostatin.
Lancet II (1973), 1299-1301
2. Alford, F.P., S.R. Bloom, J.D.N. Nabarro, R. Hall, G.M. Besser, D.H. Coy, A.J. Kastin, A.V. Schally: Glucagon control of fasting blood glucose in man.
Lancet 2 (1974) II, 974-977
3. Amer, M.S.: Studies with CCK in vitro. III. Mechanism of effect on isolated rabbit gall bladder strip.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 183: 527-534, 1972
4. Arnold, R., W. Creutzfeld: Hemmung der pentagastrin-induzierten Säuresekretion des Magens durch Somatostatin.
Dtsch. med. Wschr. 100 (1975), 1014-1016
5. Benker, G., D. Reinwein: Somatostatin. Wirkungen und mögliche klinische Bedeutung.
Dtsch. med. Wschr. 100 (1975), 961-964
6. Bloom, S.R., C.H. Mortimer, M.O. Thorner, G.M. Besser, R. Hall, R. Gomez-Pan, V.M. Roy, R.C.G. Russel, D.H. Coy, A.J. Kastin, A.V. Schally: Inhibition of gastrin and gastric acid secretion by growth hormone release inhibiting hormone.
Lancet 2 (1974) II, 1106-1109

7. Borgeat, P., J. Drouin, A. Bélanger, F. Labrie:
Inhibitory effect of growth hormone-release
inhibitory hormone on cyclic AMP accumulation in
rat anterior pituitary gland in vitro.
Fed. Proc. 33 (1974), 263
8. Brazeau, P., W. Vale, R. Burgus, N. Ling, M. Butcher,
J. Rivier, R. Guillemin: Hypothalamic polypeptide
that inhibits the secretion of immunoreactive
pituitary growth hormone.
Science 179 (1973), 77-79
9. Brazeau, P., R. Guillemin: Somatostatin: newcomer
from the hypothalamus.
New Engl. J. Med. 290 (1974), 963-964
10. Castell, D.O., L.D. Harris: Hormonal control of
gastroesophagealsphincter strength.
New Engl. J. Med. 282 (1970), 886-889
11. Cohen, S., W. Lipshutz: Hormonal regulation of human
lower esophageal sphincter competence. Interaction
of gastrin and secretin.
J. Clin. Invest. 50 (1971), 449-454
12. Cohen, S., W.J. Snape Jr.: Action of metiamide on
the lower esophageal sphincter.
Gastroenterology 69 (1975), 911-919
13. Creutzfeldt, W., P.G. Lankisch, U.R. Fölsch:
Hemmung der Sekretin- und Cholezystokinin-
Pankreozymin-induzierten Saft- und Enzymsekretion
des Pankreas und der Gallenblasenkontraktion beim
Menschen durch Somatostatin.
Dtsch. med. Wschr. 100 (1975), 1135-1138

14. Dilawari, J.B., A. Newman, J. Poleo, J.J. Misiewicz:
Response of the human cardiac sphincter to circulating prostaglandins $F_{2\alpha}$ and E_2 and to antiinflammatory drugs.
Gut 1975, 16, 137-143
15. Dubois, P.M., C. Paulin, R. Assan, M.P. Dubois:
Evidence for immunoreactive somatostatin in the endocrine cells of human foetal pancreas.
Nature 256 (5520): 731-732, 28 Aug 75
16. Feyrter, F.: Über die peripheren endokrinen (para-krinen) Drüsen.
Die Medizinische 18 (1957), 665-669
17. Gomez-Pan, A., J.D. Reed, M. Albinus, B. Shaw, R. Hall, G.M. Besser, D.H. Coy, A.J. Kastin, A.V. Schally: Direct inhibition of gastric acid and pepsin secretion by growth-hormone release-inhibiting hormone in rats.
Lancet I (1975), 888-890
18. Goyal, R.K., S. Rattan: Mechanism of the lower esophageal sphincter relaxation. Action of prostaglandin E_1 and theophylline.
J. Clin. Invest. 52, 1973, 337-341
19. Goyal, R.K., J.E. McGuigan: Is gastrin a major determinant of basal lower esophageal sphincter pressure ?
J. Clin. Invest. 57, 1976, 291-300
20. Grossman, M.I.: Gastrin, cholecystokinin and secretin act on one receptor.
Lancet 1 (1970), 1088-1089

21. Harvey, R.F.: Hormonal control of gastrointestinal motility.
Digestive Disease, Vol. 20, 1975, 523-539
22. Heil, Th., P. Mattes, S. Raptis: Der Einfluß von Somatostatin (GIF) und Humangastrin I auf den unteren Ösophagussphincter (UÖS).
Langenbeck, Arch. Chir. Suppl. Chir. Forum A9 (1976)
23. Higgs, R.H., R.D. Smyth, D.O. Castell: Gastric alkalization. Effect on lower-esophageal-sphincter pressure and serum gastrin.
New Engl. J. Med. 291 (1974), 486-490
24. Hummelt, H., H.M. Jennewein, R. Treichel, F. Waldeck: Somatostatin mode of action on gastric acid secretion in dogs.
Digestion 15 (1977), 151-155
25. Jaffer, S.S., G.M. Makhlof, B.A. Schorr, A.M.
Zfass: Nature and kinetics of inhibition of lower esophageal sphincter pressure by glucagon.
Gastroenterology 67 (1974), 42-46
26. Jennewein, H.M.: The interaction of glucagon and pentagastrin on the LES in man and dog.
Gut, 1973, 14, 861-864
27. Jennewein, H.M., F. Waldeck: Pharmakologie des unteren Ösophagussphincters. In: Funktionsstörungen der Speiseröhre, Hrsg.: R. Siewert, A.L. Blum, F. Waldeck, Berlin 1976, S. 53-61
28. Kaduk, B., H. Barth, H. Scharlach: Die Orthologie der endokrinen Zellen im distalen Ösophagus.
Vortrag 6, 61. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Pathologie, Erlangen, 12.-16. April 1977

29. Kock, N.G., N. Darle, G. Dotevall: Inhibition of intestinal motility in man by glucagon given intraportally.
Gastroenterology 53 (1967), 88-92
30. Lipshutz, W., S. Cohen: Physiological determinants of lower esophageal sphincter function.
Gastroenterology 61 (1971), 16-24
31. Lipshutz, W., A.F. Tuch, S. Cohen: A comparison of the site of action of gastrin I on lower esophageal sphincter and antral circular smooth muscle.
Gastroenterology 61 (1971), 454-460
32. Morris, D.W., H. Schoen, F.P. Brooks, S. Cohen: Relationship of serum gastrin and lower esophageal sphincter pressure in normals and patients with antrectomy.
Gastroenterology 66 (1974), A-96/750
33. Mortimer, C.H., D. Carr, T. Lind, S.R. Bloom, C.N. Mallison, A.V. Schally, W.M.C. Tunbridge, L. Yeomans, D.H. Coy, A. Kastin, C.M. Besser, R. Hall: Effects of growth hormone release inhibiting hormone on circulating glucagon, insulin, and growth hormone in normal, diabetic, acromegalic and hypopituitary patients.
Lancet 1 (1974), 697-701
34. Müller, G.: Funktionelle Anatomie des Ösophagus und seiner Übergänge. In: Funktionsstörungen der Speiseröhre, Hrsg.: R. Siewert, A.L. Blum, F. Waldeck, Berlin 1976, S. 3-15

35. Orci, L., R.H. Unger: Functional subdivision of Islets of Langerhans and possible role of D-cells. Lancet 2 (1975), 1243-1244
36. Polak, J.M., S.R. Bloom, A. Arimura, L. Grimelius, A.G.E. Pearse: Growth-hormone release-inhibiting hormone (GH-RIH) in gastrointestinal and pancreatic D-cells. Lancet 1 (1975), 1220-1222
37. Polak, J.M.: Effect of long-acting somatostatin on rodent antral G-cells. Acta Hepatogastroenterol. 23 (1976), 71-82
38. Pope II, C.E.: Progress in gastroenterology: Pathophysiology and diagnosis of reflux esophagitis. Gastroenterology 70 (1976), 445-454
39. Raptis, S., H.C. Dollinger, L. von Berger, W. Schlegel, K.E. Schröder, E.F. Pfeiffer: Effects of somatostatin on gastric secretin and gastrin release in man. Digestion 13 (1975), 15-26
40. Robison, G.A., R.W. Butcher, E.W. Sutherland: Cyclic AMP. Academic Press, Inc., New York, 1971; zitiert in: Schubert, E., P. Mitznegg, U. Strunz: Life Sciences 16 (1975), 263-272
41. Rösch, W.: Untersuchungen über die hormonelle und pharmakologische Beeinflußbarkeit des unteren Ösophagussphinkters. U.D.E. 74/8020, Habilitationsschrift, Universität Erlangen-Nürnberg 1974

42. Rösch, W., G. Lux, W. Schittenhelm, L. Demling:
Interaction of somatostatin and pentagastrin on
lower oesophageal sphincter pressure (LESP) in man.
Acta Hepato-Gastroenterol. 23 (1976), 209-212
43. Snedecor, G.W., W.G. Cochran: Statistical methodes
(6th ed) Ames, Iowa, The Iowa State University
Press, 1967
44. Stunkard, A.J., T.B. Van Itallie, R.B. Reis: The
mechanism of satiety: effect of glucagon on gastric
hunger contractions in man.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 89 (1955), 258-261
45. Sutherland, E.W.: On the biological role of cyclic AMP.
JAMA 214: 1281-1288, 16 Nov 70
46. Waldeck, F., H.M. Jennewein, R. Siewert: The conti-
nuous withdrawal method for the quantitative analysis
of the lower esophageal sphincter (LES) in humans.
Europ. J. Clin. Invest. 3 (1973), 331-337
47. Waldeck, F., H.M. Jennewein: Physiologie des oesophago-
gastralen Transports. In: Funktionsstörungen der
Speiseröhre. Hrsg.: R. Siewert, A.L. Blum, F. Waldeck.
Berlin 1976, S. 34-41
48. Walker, C.O., S.A. Frank, J. Manton, J.S. Fordtran:
Effect of continuous infusion of pentagastrin on lower
esophageal sphincter pressure and gastric acid secre-
tion in normal subjects.
J. Clin. Invest. 56, 1975, 218-225

Zum Schluß der Arbeit möchte ich noch Herrn Dr. G. Lux für seine wertvollen Ratschläge bei der Durchführung der Versuche und Herrn R. Neuwirth für seine große Hilfsbereitschaft bei der statistischen Auswertung meinen Dank aussprechen.

LEBENS LAUF

Am 21. Juli 1953 wurde ich als Sohn des Bäckers Otto Mader und seiner Ehefrau Aloisia, geb. Nesnidal, in Bad Reichenhall geboren.

Ab 1959 besuchte ich die Grundschule und zwei Jahre lang die Hauptschule in Nürnberg. Die Peter-Vischer-Realschule in Nürnberg besuchte ich ab 1965 bis zur Erlangung der Mittleren Reife im Jahre 1969. Anschließend trat ich in das Hardenberg-Gymnasium in Fürth/Bayern ein, wo ich 1972 das Reifezeugnis erwarb.

Im Wintersemester 1972 begann ich mein Studium an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen in den Fächern Chemie und Biologie für das Höhere Lehramt. Im Sommersemester 1973 wechselte ich zur Medizinischen Fakultät, an der ich seitdem Humanmedizin studiere. Das Praktische Jahr begann ich im April 1978 mit der Kinderheilkunde als Wahlfach. Nach meiner Ausbildung an der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen wurde ich an der 5. Medizinischen Klinik des Klinikums der Stadt Nürnberg in der Inneren Medizin unterrichtet.

Die Ärztliche Prüfung habe ich im April 1979 bestanden.

Erlangen, im Mai 1979

